Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Document de principes SPN2017-03

Exemption concernant les études de toxicité aiguë par voie cutanée

(also available in English)

Le 26 juin 2017

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607-D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 2368-187X (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-13/2017-3F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2017

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

1.0 Contexte

En décembre 2013, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a publié l'Orientation concernant les études de toxicité aiguë chez les mammifères requises aux fins de l'homologation des pesticides : exemption et substitution, qui décrit les situations dans lesquelles les demandeurs et les titulaires d'homologation pourraient demander une exemption de l'obligation de présenter des études particulières sur la toxicité aiguë[1]. L'ARLA a aussi dirigé en collaboration la préparation de lignes directrices sous l'égide de l'Organisation de coopération et de développement économiques[2], publiées en 2016. Ces lignes directrices abordaient davantage les exemptions à l'égard des données provenant d'études sur la toxicité aiguë. Plus récemment, le Conseil de coopération en matière de réglementation (CCR) du Canada et des États-Unis a entrepris de rédiger un document d'orientation sur l'exemption des essais de toxicité aiguë par voie cutanée pour les formulations de pesticides. Un partenariat réglementaire entre l'ARLA de Santé Canada et l'Office of Pesticide Programs de l'United States Environmental Protection Agency (EPA) concernant cette initiative a favorisé l'harmonisation des démarches de réglementation entre ces deux pays, tout en accélérant les activités de mise en œuvre des 3R quant à la nécessité des essais faisant appel à des animaux, soit de les réduire, de les raffiner ou de les remplacer.

En mars 2017, l'ARLA a publié le Projet de directive PRO2017-02 sur l'exemption concernant les études de toxicité aiguë par voie cutanée[3]. Ce document décrivait les analyses rétrospectives entreprises par l'ARLA de Santé Canada et son engagement, dans le cadre de l'initiative du CCR, à publier des documents d'orientation qui décrivent la position de l'ARLA quant à l'utilisation d'études de toxicité aiguë par voie orale comme indicateurs de remplacement pour prédire les dangers associés à une exposition par voie cutanée aux fins de l'étiquetage des pesticides et de leurs dangers. Santé Canada a reçu trois séries de commentaires qui sont résumés à l'annexe I du présent document. Aucun changement ne sera apporté au Projet de directive qui sert maintenant de fondement au présent Document de principes.

2.0 But

Comme indiqué dans le Plan prévisionnel conjoint du CCR pour cette initiative, selon un avis très répandu, la réduction du nombre d'animaux utilisés dans le cadre d'essais et le raffinement des essais afin de réduire leur souffrance devraient être des buts importants dans la conception et l'application de méthodes d'essai qui visent à éviter l'utilisation d'animaux vivants. Les principes directeurs prônant une utilisation plus judicieuse des animaux dans le cadre d'essais

---

1 Santé Canada. 2013. *Orientation concernant les études de toxicité aiguë chez les mammifères requises aux fins de l'homologation des pesticides : exemption et substitution*. En ligne à : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_pol-guide/toxicity-guide-toxicite/index-fra.php (lien consulté en février 2017).

2 Organisation de coopération et de développement économiques. 2016. Series on Testing and Assessment. No. 237. *Guidance Document on Considerations for Waiving or Bridging of Mammalian Acute Toxicity Test*. En ligne à : https://www.oecd.org/env/ehs/testing/mono%202016%2032.pdf (lien consulté en février 2017, en anglais seulement).

3 Santé Canada (2017). Projet de directive PRO2017-02, *Exemption concernant les études de toxicité aiguë par voie cutanée*. En ligne à : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/consultations/_pro2017-02/index-fra.php%20accessed%20April%202017 (lien consulté en avril 2017).

sont fondés sur une méthode dite des « 3R », soit réduire, raffiner et remplacer les essais sur les animaux. Ces principes sont désormais adoptés dans de nombreux établissements d'essai partout dans le monde.

L'ARLA s'est engagée à appliquer les 3R lorsque c'est possible et continue de travailler avec ses partenaires réglementaires comme l'EPA afin de valider et de promouvoir des solutions de remplacement aux essais sur les animaux. L'ARLA concentre ses activités actuelles sur les études de toxicité aiguë, qui comprenaient habituellement une série de six études sur la toxicité aiguë chez les animaux afin de caractériser le risque et de déterminer le contenu de l'étiquette du pesticide (soit des études sur la toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée et par inhalation, des études sur l'irritation des yeux et de la peau et des essais sur la sensibilisation cutanée). Ces études avaient pour but de déterminer la catégorie de danger en vue de l'étiquetage du pesticide, ce qui avait ensuite une incidence sur le choix des symboles de danger, des mots indicateurs et des mises en garde devant figurer sur l'étiquette du pesticide.

En vertu du Plan prévisionnel conjoint du CCR, l'ARLA (et l'EPA) s'est engagée à élaborer des orientations concernant l'exemption des essais sur la toxicité aiguë par voie cutanée pour les formulations de pesticides. L'Office of Pesticide Programs de l'EPA et le National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods ont mené une analyse rétrospective des études de létalité aiguë par voie orale et par voie cutanée propres à la réglementation de l'EPA visant les pesticides. À partir de cette analyse, l'Office of Pesticide Programs a élaboré un document d'orientation concernant l'exemption des essais sur la toxicité aiguë par voie cutanée pour les formulations de pesticides (appelées préparations commerciales au Canada). L'ARLA a entrepris une analyse semblable relativement à la réglementation canadienne, et les résultats de cette évaluation sont fournis dans le présent document.

3.0 Analyse rétrospective : préparations commerciales

L'ARLA a mené une analyse rétrospective des études portant sur la toxicité aiguë par voies orale et cutanée chez le rat au moyen du même ensemble de données que les 592 préparations commerciales utilisées par l'EPA dans son analyse. L'ensemble de données comprend un éventail de types de pesticides, dont des produits classiques, des agents antimicrobiens et des biopesticides, de même que divers genres de formulation. L'ensemble de données de l'EPA était utilisé parce que i) il n'est pas inhabituel que la même préparation commerciale soit homologuée à la fois au Canada et aux États-Unis; ii) l'ensemble de données n'avait pas à être exclusivement canadien pour valider le principe; iii) il s'agissait d'un moyen efficace pour faire l'analyse.

Pour chaque préparation commerciale, on s'est servi du système de catégorisation des dangers en vigueur à l'ARLA de même que du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) pour comparer le danger associé à l'exposition aiguë par voie orale à celui de l'exposition aiguë par voie cutanée selon les valeurs[4] de la dose létale à 50 % (DL_{50}) chez le rat. Cette analyse avait pour but de déterminer si les études de toxicité aiguë par voie orale représentent une solution de remplacement adéquate pour prédire le danger attribuable

---

[4] Dose létale à 50 % (DL_{50}), soit la quantité de substance nécessaire pour tuer 50 % de la population à l'étude.

à l'exposition par voie cutanée aux fins de l'étiquetage. Si tel est le cas, la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée serait jugée équivalente à la catégorie de dangers liée aux essais de toxicité par voie orale pour faire un choix éclairé en ce qui concerne les énoncés d'étiquette.

Pour ce qui est du système de catégorisation de l'ARLA, la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale était la même que la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée dans le cas de 417 préparations commerciales (sur 592). La catégorie de dangers liée aux essais d'exposition orale était la même que la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition cutanée pour 173 préparations commerciales (sur 592). En général, la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale était égale ou surestimée par rapport à la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée dans le cas de 590 préparations commerciales (sur 592) ou de plus de 99,5 % de celles-ci. L'analyse a révélé que les deux préparations commerciales restantes faisaient partie d'une catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée qui est qualifiée d'inférieure (indiquant donc une toxicité plus importante) par rapport à la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale.

L'analyse au moyen du SGH a donné des résultats semblables. Au total, 334 préparations commerciales (sur 592) appartenaient aux mêmes catégories de dangers liées aux essais d'exposition par les voies orale et cutanée. Aux fins de la présente évaluation, les préparations commerciales faisant partie de la catégorie 5 (DL_{50} = 2 000 à 5 000 mg/kg p.c.) et celles « non catégorisées » (DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c.) ont été regroupées et jugées comme étant de la même catégorie de dangers. Ce regroupement était fondé sur l'absence de différence entre les exigences en matière d'étiquetage de ces catégories selon le SGH (c'est-à-dire que pour ces deux catégories, les symboles et les énoncés de danger ne sont pas exigés sur les étiquettes). La catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale était inférieure (indiquant donc une toxicité plus importante) que la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée dans le cas de 256 préparations commerciales (sur 592). Comme dans le cas de l'analyse au moyen du système de catégorisation des dangers de l'ARLA, deux préparations commerciales faisaient partie d'une catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée qui est qualifiée d'inférieure (indiquant donc une toxicité plus importante) par rapport à la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale dans l'analyse selon le SGH.

Ces constatations indiquent que, sans égard au système de classification utilisé, l'étiquetage du danger fondé sur l'étude de toxicité aiguë par voie orale aurait protégé de la toxicité aiguë par voie cutanée dans le cas de plus de 99,5 % des préparations commerciales. Cela signifie que les données de l'étude sur la toxicité par voie orale ont permis de prédire la même catégorie de dangers que l'étude sur la toxicité par voie cutanée, ou ont engendré une surestimation du danger par voie cutanée. Moins de 0,5 % des préparations commerciales appartiennent à une catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée qui est qualifiée d'inférieure (indiquant donc une toxicité plus importante) par rapport à la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale.

4.0 Analyse rétrospective : principes actifs

Les résultats de l'analyse des préparations commerciales ont incité l'ARLA à mener une analyse semblable des études de toxicité aiguë par les voies orale et cutanée chez le rat pour les principes actifs exclusivement. Il importe de noter toutefois que l'analyse des principes actifs dépassait la portée de l'initiative du CCR. Une analyse rétrospective des principes actifs a été réalisée afin de déterminer si l'étude de toxicité aiguë par voie orale permettait de prédire de manière semblable la toxicité par voie cutanée, comme dans le cas des préparations commerciales. L'ensemble de données utilisé pour mener cette analyse qui avait été fourni à l'ARLA par le National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods comprenait 298 principes actifs ainsi que la valeur de leur DL_{50} et provenait d'études de toxicité aiguë par les voies orale et cutanée. Ces données étaient une compilation de documents de l'EPA, comme une publication revue par les pairs sur les essais de la toxicité aiguë de produits chimiques,[5] et de bases de données publiques sur la toxicité (par exemple, Hazardous Substances Data Bank et base de données de l'Agence européenne des produits chimiques).

La comparaison entre les catégories de dangers liée aux essais d'exposition par les voies orale et cutanée des principes actifs au moyen du système de l'ARLA a révélé qu'un total de 169 principes actifs (sur 298) appartenaient à la même catégorie de dangers, tant pour la voie orale que la voie cutanée. La catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée était surestimée par la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale dans le cas d'un total de 125 principes actifs (sur 298). La catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée était qualifiée d'inférieure (indiquant donc une toxicité plus importante) à la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale dans le cas de quatre principes actifs.

Cette analyse des principes actifs au moyen du SGH a donné des résultats semblables à ceux de l'analyse de l'ARLA selon son système de catégorisation des dangers. Cent cinquante-cinq principes actifs (sur 298) appartenaient à la même catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale et à la même catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée. La catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale surestimait la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée dans le cas de 133 principes actifs (sur 298). La catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée de dix principes actifs était qualifiée d'inférieure (indiquant donc une toxicité plus importante) à la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale.

Sans égard au système de catégorisation utilisé (ARLA ou SGH), l'étiquetage du danger fondé sur l'étude de toxicité aiguë par voie orale aurait protégé de la toxicité aiguë par voie cutanée dans le cas de plus de 96 % des principes actifs. La catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée de moins de 4 % des principes actifs était qualifiée d'inférieure (indiquant donc une toxicité plus importante) à la catégorie de dangers liée aux essais

---

5 Creton, S., Dewhurst, I.C., Earl, L.K., et al. 2010. Acute toxicity testing of chemicals – Opportunities to avoid redundant testing and use alternative approaches. *Critical Reviews in Toxicology*, 40:1, 50-83. En ligne à : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144136 (lien consulté en février 2017, en anglais seulement).

d'exposition par voie orale. Le degré de prévisibilité était inférieur à celui constaté dans l'analyse des préparations commerciales, mais il suffisait à justifier l'exemption de l'étude de toxicité aiguë par voie cutanée.

5.0 Conséquences de l'analyse rétrospective sur l'exigence d'une étude de toxicité aiguë par voie cutanée

Selon les constatations de l'analyse rétrospective, les études de toxicité aiguë par voie orale des préparations commerciales et des principes actifs de pesticides sont une solution de remplacement adéquate pour prévoir le danger par voie cutanée aux fins de l'étiquetage. Le recours à la catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie orale pour prédire la toxicité par voie cutanée aurait mené au choix de la même catégorie de dangers liée aux essais d'exposition par voie cutanée ou une catégorie plus prudente dans le cas de plus de 99,5 % des préparations commerciales et de plus de 96 % des principes actifs, et aurait donc donné lieu à des énoncés de danger protecteurs.

6.0 Conclusion

La présente analyse justifie le retrait de l'exigence d'études de toxicité aiguë par voie cutanée dans le cas des préparations commerciales et des principes actifs de pesticides. L'étude de toxicité aiguë par voie cutanée demeurera une exigence conditionnelle dans de rares cas (par exemple, une nouvelle technologie ou des caractéristiques uniques) qui nécessiteraient une évaluation plus approfondie du danger aigu par voie cutanée, et ce, aux fins de l'étiquetage.

Annexe I

Un certain nombre de commentaires ont été reçus d'intervenants qui représentent l'industrie de la phytologie, des titulaires d'homologation et des organismes de protection des animaux. Tous les commentaires favorisaient le projet d'éliminer l'obligation de routine de mener des études de toxicité cutanée aiguë pour les préparations commerciales et les principes actifs de pesticides.

Deux personnes demandaient des éclaircissements sur les circonstances nécessitant la présentation d'une étude de toxicité cutanée aiguë. L'ARLA aimerait de nouveau souligner que ce type d'étude serait exigé dans de rares cas seulement. Bien qu'il soit difficile de prédire ce genre de circonstances, l'ARLA a l'intention d'exiger ce type d'étude uniquement lorsqu'une incertitude concernant une nouvelle technologie ou une caractéristique unique pourrait soulever un doute quant à la pertinence de l'analyse rétrospective. Par exemple, le recours à la nanotechnologie dans la création d'un produit qui confère des caractéristiques uniques d'absorption cutanée qui ne reflètent pas l'analyse rétrospective. Dans ce cas, le titulaire et le demandeur ont encore la possibilité de soumettre une justification scientifique afin de demander une exemption à l'égard de l'étude requise. En conséquence, afin de continuer d'offrir de la souplesse pour de tels cas imprévus, l'ARLA a conservé l'énoncé initial du document comme suit : « L'étude de toxicité aiguë par voie cutanée demeurera une exigence conditionnelle dans de rares cas (par exemple, une nouvelle technologie ou des caractéristiques uniques) qui nécessiteraient une évaluation plus approfondie du danger aigu par voie cutanée, et ce, aux fins de l'étiquetage. »